

2. W 3254-01

**SUSPENDED SYRUP AGENT****Publication number:** JP4288013**Publication date:** 1992-10-13**Inventor:** KAMIJO SHINJI; IMAI ATSUSHI; HIBINO KAZUHIDE**Applicant:** KYORIN SEIYAKU KK**Classification:****- international:** **A61K9/107; A61K31/195; A61K31/198; A61K47/38;  
A61P11/10; A61K9/107; A61K31/185; A61K47/38;  
A61P11/00; (IPC1-7): A61K9/107; A61K31/195****- european:****Application number:** JP19910051603 19910315**Priority number(s):** JP19910051603 19910315

Report a data error here

**Abstract of JP4288013****PURPOSE:** To facilitate oral administration and to make administration of carbocysteine of high dose possible even for a patient having difficulty in internal application of tablet and fine granule.**CONSTITUTION:** Crystal of carbocysteine is treated together with 0.5-5w/v% dispersant by a high-pressure homogenizer and average particle size of carbocysteine is made into  $\leq 15\mu\text{m}$  to give a suspended syrup agent containing 5-30w/v% carbocysteine.Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE LEFT BLANK

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-288013

(43)公開日 平成4年(1992)10月13日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/195	A C H	8413-4C		
9/107	E	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全4頁)

(21)出願番号	特願平3-51603	(71)出願人	000001395 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(22)出願日	平成3年(1991)3月15日	(72)発明者	上條 信二 東京都世田谷区祖師谷5-38-10
		(72)発明者	今井 淳 神奈川県横浜市栄区本郷台2-1-10
		(72)発明者	日比野 和秀 埼玉県北▲葛▼飾郡鷺宮町桜田-4-2-101
		(74)代理人	弁理士 本多 小平 (外4名)

(54)【発明の名称】 懸濁シロップ剤

(57)【要約】

【目的】 経口からの服用がし易く、錠剤や細粒剤の服用が困難な患者でも服用でき、高薬量のカルボシステインの服用を可能とする。

【構成】 カルボシステインの結晶を、0.5～5w/v%の分散剤と水と共に高圧ホモジナイザーで処理し、カルボシステインの平均粒子径を15μm以下にして、カルボシステインを5～30w/v%含有した懸濁シロップ剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルボシステインの結晶を、0.5～5 w/v%の分散剤と水と共に高圧ホモジナイザーを用いて処理し、カルボシステインの平均粒子径を15 $\mu$ m以下に製することを特徴とするカルボシステインを5～30 w/v%含有の懸濁シロップ剤。

【請求項2】 分散剤として、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選ばれた1種または2種以上を含有することを特徴とする請求項1記載の懸濁シロップ剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は気道粘液調整・粘膜正常化剤であるカルボシステインを含有する懸濁シロップ剤に関する。

【0002】

【従来の技術とその問題点】カルボシステインは公知の医薬用化合物である。その薬理作用は気道粘液中のシアル酸及びフコースの構成比を正常化することにより、粘液の粘度を低下させ、気管支粘膜上皮の線毛細胞を修復し、痰の排出を促進する。

【0003】カルボシステインの製剤は、従来より経口投与製剤として、錠剤(250mg)、細粒剤(0.5%)、シロップ剤(5%)が開発され、医療の場に供されている。しかし、カルボシステインの服用量は成人で一回500mgと多く、錠剤の場合には大型錠剤となり、服用困難な場合があった。

【0004】錠剤や細粒剤の服用の困難な患者に適する経口投与剤形として、まず高濃度(10w/v%以上)のカルボシステイン水溶液が考えられた。しかし、カルボシステインの水に対する溶解度は1mg/ml以下と低い。溶液状態でカルボシステインを高濃度含有させることは、水酸化ナトリウムなどのアルカリ成分を高濃度に加えれば達成できるが、結果として高濃度のカルボシステイン溶液は同時にアルカリ成分を大量に含み、かかる製剤は医療に供せないものであった。さらに、高濃度のカルボシステイン溶液は長期保存や光により着色変化や分解物の生成などがあり、安定性の点で問題があった。

【0005】カルボシステインは、次に懸濁剤としての開発が可能と考えられた。しかし、カルボシステインの結晶は単に水中に分散しただけでは、容易に沈降し、懸

濁シロップ剤として提供することができない。また懸濁剤に一般的に使用されている分散剤を用いることにより、結晶の沈降速度をある程度遅くすることはできたが、長期間の保存で均一な懸濁状態を維持できなかった。

【0006】このような問題から、高濃度のカルボシステインシロップ剤が望まれながら、開発されていなかった。

【0007】

【問題点を解決するための手段】以上の問題を解決するため、本発明者らは、カルボシステインを高濃度に含有させることができる懸濁シロップ剤の開発について鋭意研究した。その結果、カルボシステインを均一に分散させた安定な懸濁液として完成し、本発明のカルボシステインを有効成分とする懸濁シロップ剤を創作するに至った。すなわち、カルボシステインの結晶(平均粒子径45 $\mu$ m)を分散剤及び水と共に高圧ホモジナイザーで処理すると、驚くべきことにカルボシステインの微粉化と分散化が同時に行え、安定な懸濁剤として沈降を防止する方法を新たに見い出した。この処理により平均粒子径45 $\mu$ mのカルボシステインの粒子径は15 $\mu$ m以下にまで微粉化し、分散安定な懸濁液を調製することができることを見出し、本発明を完成した。

【0008】結晶を微粉化する従来の方法は、各種粉砕機を使用する多様な方法がある。例えば、乾式で行うジェットミル、ボールミル、ローラーミル等を使用して、粒子を微粉化することができる。カルボシステインもジェットミルで粉砕し、平均粒子径15 $\mu$ m以下の微粉末を得ることができる。通常、懸濁液は、このように微粉化した薬物に分散剤及び水を加えて攪拌して製する。しかし、カルボシステインの微粉末はこの方法では安定な懸濁液を製することができなかった(表-1)。そこで、カルボシステインの懸濁安定なシロップ剤を得るため、本発明者らは鋭意研究した。その結果、カルボシステインの結晶(平均粒子径45 $\mu$ m)に分散剤及び水を加えて攪拌した混合液を、高圧ホモジナイザーで処理する方法を新たに見い出した。この方法によれば、原末粒子径45 $\mu$ mを有するカルボシステインを15 $\mu$ m以下の微粒子に微粉化できるばかりでなく、分散剤と同時に処理することにより、安定な懸濁剤を得ることができる特徴を有する(表1参照)。

【0009】

【表1】

【表1】

## カルボシステイン懸濁液の再分散性試験結果

	粉碎方法	平均粒子径	再分散性 (室温保存)	
			製造直後	1箇月後
従来技術	ハンマーミル	33.2 $\mu\text{m}$	1回	15回
	自由ミル	31.9 $\mu\text{m}$	1回	27回
	ジェットミル	9.4 $\mu\text{m}$	1回	17回
本願発明	ゴーリンホモジナイザー	10.0 $\mu\text{m}$	1回	1回
	マイクロフルイダイザー	11.1 $\mu\text{m}$	1回	1回

(注1) 試料はカルボシステイン10w/v%、

アビセルRC1w/v%を含む。

ハンマーミル、ジェットミル及び自由ミルで粉碎したカルボシステインは、アビセルRC及び水を加え、高速攪拌機で攪拌して試料を調製した。

(注2) 再分散性の試験方法

100ml ガラス瓶に入れたカルボシステイン懸濁液を、30秒毎に転倒を繰り返し、均一に分散するまでの回数を測定した。

【0010】カルボシステインの懸濁シロップ剤の調製法として、高圧ホモジナイザーは最適であった。高圧ホモジナイザーは、一般には牛乳等の油脂を乳化する装置として用いられているが、結晶粉末の微粉化装置として用いられた例はなかった。本発明者らは、鋭意研究した結果、カルボシステインのような結晶性粉末でも、高圧ホモジナイザーで処理することにより微粉化することができ、しかも、分散安定化に有効であることを見出した。

【0011】市販の高圧ホモジナイザーの装置として、  
40 ゴーリンホモジナイザー（ゴーリン社製、15MR-8T型）やマイクロフルイダイザー（マイクロフルイディスク社製、M-110-T型）などがある。このような高圧ホモジナイザーを使用して粉碎処理（圧力400～1000 kg/cm<sup>2</sup>）を行ったとき、最適な微粉砕結晶（平均粒子径10  $\mu\text{m}$ ）が得られた。カルボシステイン原末（平均粒子径45  $\mu\text{m}$ ）を水に懸濁し、高圧ホモジナイザーで処理することにより、平均粒子径10  $\mu\text{m}$ 以下の微粉末を得ることができる。しかし、この微粉化カルボシステイン懸濁液は安定性が悪く、再分散性に劣

るものであった。安定なカルボシステイン懸濁液を得るためには、カルボシステインの原末に分散剤を添加した混合液を高圧ホモジナイザーで処理することが必要であることを見出し、本発明を完成させた。

【0012】高圧ホモジナイザーで処理するときのカルボシステイン濃度は5～30w/v%が望ましい。

【0013】好ましい分散剤としては、メチルセルロース、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、及び結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース（アビセルRC）などである。これらの分散剤の添加量は、0.5～5w/v%が望ましい。この範囲の濃度であれば、微粒子の沈降が抑えられ、長期間保存により一旦沈降した場合でも、容易に再分散が可能であった。

【0014】懸濁シロップ剤中のカルボシステイン濃度は、5～30w/v%の範囲が望ましい。5w/v%以下では服用時多容量となり不都合であり、30w/v%以上では結晶量が多く高粘度となり、流動性が低下し服用することが困難となる。最も好ましいのは、5～20

w/v%である。

【0015】カルボシステインを水に分散させた液は酸味が強い。これに適当な甘味剤を加えることにより、服用し易い味とすることができる。したがって、懸濁シロップ剤として、服用しやすくするために甘味剤の添加が望ましい。甘味剤としては、D-ソルビトール、キシリトールまたはD-マンニトール等の糖アルコールの使用が最適である。糖アルコールの添加量は10~60w/v%であり、望ましくは20~40w/v%添加する。甘味剤として、これらの甘味剤を単独であるいは混合して用いることができる。また、合成甘味剤であるサッカリンナトリウムを加えて用いることもできる。

【0016】服用性を高めるために、香料を添加することは有効であり、香料としてフルーツエッセンスを微量添加する。

\*【0017】防腐性を高めるために保存剤を添加することは有効であり、保存剤として、ソルビン酸、安息香酸、デヒドロ酢酸またはパラオキシ安息香酸エステル類を0.005~0.5w/v%添加する。望ましくは0.01~0.2w/v%添加する。

【0018】また、使用性を高めるために、着色剤の添加も可能である。着色剤としては、医薬品に用いられるものであればいずれでも良い。

【0019】カルボシステイン溶液では、室温に長期間保存すると徐々に分解する。実施例1で得たカルボシステインの懸濁シロップ剤について、40°で保存したときの安定性を試験し、その結果を表-2に示した。

【0020】

【表2】

【表2】

カルボシステイン懸濁シロップ剤の安定性(40°)

	保存期間	試験開始時	1箇月	2箇月	3箇月
10%懸濁	pH	3.2	3.0	3.0	3.0
シロップ	分解物	0.08%	0.11	0.19	0.46

【0021】これらの結果に基づき安定なカルボシステインの懸濁シロップ剤を完成させた。

【0022】

【効果】このようにして得られた本発明のカルボシステイン懸濁シロップ剤は、経口からの服用がしやすく、錠剤や細粒剤の服用の困難な患者でも容易に服用でき、しかも、高薬量のカルボシステインの服用も可能にした製剤を提供できる。

【0023】

【実施例】以下、実施例により、発明具体化の諸態様を説明するが、例示は当然説明のものであって、発明を限定するものではない。

【0024】実施例1

カルボシステイン100g、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース(アビセルRC)10g、ソルビン酸1gに精製水500mlを加え、ホモジナイザーを用

いて分散した後、これをゴーリンホモジナイザー(15MR-8T型)を用いて650kg/cm<sup>2</sup>の高圧処理を行い、平均粒子径10.0μmの均一な懸濁液とした。これに、キシリトール400g及び香料を微量加えて溶かし、精製水を加えて1000mlとし、カルボシステイン懸濁シロップ剤を製した。

実施例2

カルボシステイン200g、メチルセルロース50gに精製水500mlを加え、ホモジナイザーを用いて分散した後、これをマイクロフルイダイザー(M-110T型)を用いて1000kg/cm<sup>2</sup>の高圧処理を行い、平均粒子径11.1μmの均一な懸濁液とした。これに、D-ソルビトール400g、安息香酸0.5g、香料微量、着色剤微量を加えて溶かし、精製水を加えて1000mlとし、カルボシステイン懸濁シロップ剤を製した。